

Universidade de Lisboa
Faculdade de Medicina
Instituto Politécnico de Lisboa
Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa



Obesidade e cancro diferenciado da tiroide

Diana Pereira Alexandre

Dissertação

Mestrado em Nutrição Clínica

Lisboa, 2014

Universidade de Lisboa
Faculdade de Medicina
Instituto Politécnico de Lisboa
Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa



Obesidade e cancro diferenciado da tiroide

Diana Pereira Alexandre

Dissertação orientada pela Professora Doutora Catarina Sousa Guerreiro, Docente do Conselho de Mestrado em Nutrição Clínica e pelo Professor Doutor Valeriano Pais Horta Leite, Diretor do Serviço de Endocrinologia do Instituto Português de Oncologia de Lisboa.

Mestrado em Nutrição Clínica

A impressão desta dissertação foi aprovada pelo Conselho Científico da Faculdade de Medicina de Lisboa em reunião de 18 de Março de 2014.

Lisboa, 2014

Agradecimentos

Aos meus orientadores, Professora Doutora Catarina Sousa Guerreiro e Professor Doutor Valeriano Leite, pelos conhecimentos transmitidos e pela sua constante e empenhada disponibilidade no sentido de me apoiarem em toda a minha investigação. Os seus prestimosos contributos permitiram-me avançar sustentadamente e com clareza em todas as fases deste estudo, proporcionando a sua concretização.

Aos docentes do Conselho de Mestrado, Professora Doutora Catarina Sousa Guerreiro, Professora Doutora Helena Cortez Pinto, Professor Mestre Lino Mendes e Professora Doutora Marília Cravo, pelo empenho e coordenação do Curso.

À Dra. Carla Chagas, Diretora da Unidade de Nutrição e Dietética do Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil (IPOLFG), pelo apoio e incentivo à realização deste mestrado.

À Professora Elisabete Carolino, docente da Área Científica de Matemática da Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, pelo apoio fundamental na análise estatística.

À Dra. Susana Esteves, Assistente de Investigação da Unidade de Investigação Clínica do IPOLFG, pelos comentários à inferência estatística e o destaque de aspetos suscetíveis de discussão.

À Ana Flores, Cristina Almeida, Lina Birra e Mafalda Belezas, pelo apoio administrativo prestado no Serviço de Endocrinologia do IPOLFG ao longo de toda a investigação.

Ao Dr. Rosa Santos, Diretor do Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do IPOLFG, por ter autorizado a recolha de dados neste serviço.

E a todos aqueles que consentiram a sua participação neste estudo.

A todos, muito obrigada.

Resumo

Introdução: Nas últimas décadas tem-se verificado um aumento na incidência de cancro da tiroide (CT). Simultaneamente, no mundo ocidental a prevalência de excesso de peso e de obesidade tem sido cada vez maior. Vários estudos epidemiológicos sugerem o papel da obesidade como fator promotor da carcinogénese em geral, incluindo o CT. A sua implicação na agressividade deste cancro, sobretudo no caso dos tumores diferenciados, tem sido também alvo de investigação embora com resultados ainda pouco conclusivos. Como até à data não existem em Portugal dados publicados sobre esta temática, com a realização deste estudo pretendeu-se relacionar a obesidade com as características clínico-patológicas de doentes com tumores diferenciados da tiroide.

População e Métodos: Foi efetuada uma análise transversal a cento e dezasseis doentes com diagnóstico recente de CT diferenciado. A doença foi caracterizada pelo tamanho do tumor, multifocalidade, extensão extratiroideia, angioinvasão, metastização ganglionar e metastização à distância. A obesidade foi classificada segundo o índice de massa corporal (IMC), a circunferência da cintura (CC) e a gordura corporal em percentagem (%MG), medida por bioimpedância elétrica tetrapolar. Procedeu-se a estatística analítica para verificar a associação entre a obesidade e os parâmetros de agressividade do CT.

Resultados: Avaliaram-se 98 doentes do género feminino e 18 do género masculino, com média de idades de 52 ± 14 anos. O diagnóstico mais prevalente foi o cancro papilar da tiroide, em 94.9% dos participantes. A prevalência de obesidade segundo o IMC foi de 37.1%, a CC encontrava-se elevada em 77.6% dos doentes e 33.9% dos doentes apresentaram %MG indicativa de obesidade. As medidas de adiposidade não se relacionaram com as medidas de agressividade da doença.

Conclusões: Embora a prevalência de excesso de peso e obesidade na amostra tenha sido elevada, os resultados deste estudo não permitem afirmar que a obesidade, quer geral, avaliada pelo IMC, quer abdominal e visceral, avaliada pela CC e %MG influencia a agressividade do CT.

Palavras-chave: cancro diferenciado da tiroide, obesidade, circunferência da cintura, massa gorda corporal, adiposidade visceral.

Abstract

Background: Worldwide the incidence of thyroid cancer (TC) has increased over the past few decades. The prevalence of overweight and obesity has also increased, especially in the western world. Several epidemiological studies suggest the role of obesity as a promoter of thyroid carcinogenesis. Its implication in the severity of this cancer, particularly in case of differentiated tumours, as being target of investigation, although still without definitive conclusions. In Portugal this relationship has not been investigated yet, so this study was conducted with the purpose of associate the obesity with the clinico-pathological features of patients with differentiated TC.

Patients and Methods: A cross-sectional analysis into one hundred and sixteen patients with recent diagnosis of differentiated TC was carried out. The disease was characterized by tumour size, multifocality, extrathyroidal invasion, vascular invasion, lymph node metastasis and distant metastasis. The obesity was classified according to body mass index (BMI), waist circumference (WC) and fat mass percentage (%FM) assessed with bioelectrical impedance. Statistical analysis was performed to evaluate the association between obesity and the severity of TC.

Results: 98 female patients and 18 males, mean age of 52 ± 14 years were included in the study. The most prevalent diagnosis was papillary thyroid cancer, in 94.9% of the cases. Obesity according to BMI was 37.1%, WC was elevated in 77.6% patients and 33.9% showed a %FM of obesity. The measures of adiposity did not correlate with the severity parameters of the disease.

Conclusions: Although the prevalence of overweight and obesity was high in this sample, the results of this study do not allow to conclude that, both general obesity, assessed by BMI, and abdominal and visceral fat, evaluated by WC and %FM, have an influence on the severity of TC.

Key-words: differentiated thyroid cancer, obesity, waist circumference, body fat mass, visceral fat

Índice geral

Agradecimentos	iii
Resumo	iv
<i>Abstract</i>	vi
Índice geral	vii
Índice de tabelas	viii
Lista de abreviaturas	ix
1. Introdução	1
1.1. Incidência e etiologia do cancro da tiroide	1
1.2. Tumores diferenciados da tiroide	2
1.3. Obesidade e cancro da tiroide	3
1.3.1. Obesidade como fator promotor da doença	3
1.3.2. Mecanismos que associam a obesidade ao cancro da tiroide	5
1.3.3. Obesidade e agressividade dos tumores diferenciados da tiroide	7
1.4. Avaliação da adiposidade corporal	9
2. Objetivos	11
3. Material e métodos	12
3.1. População e desenho do estudo	12
3.2. Variáveis da doença	12
3.3. Avaliação antropométrica e análise por bioimpedância	12
3.4. Análise estatística	13
4. Resultados	15
5. Discussão de resultados	20
6. Conclusão	24
7. Referências bibliográficas	25
8. Apêndices	32
8.1. Consentimento informado, livre e esclarecido	32
8.2. Termo de consentimento informado, livre e esclarecido	33

Índice de tabelas

Tabela 1. Diagnóstico histológico	15
Tabela 2. Características clínico-patológicas dos tumores.....	15
Tabela 3. Características antropométricas da amostra.....	16
Tabela 4. Massa gorda corporal avaliada por BIA	17
Tabela 5. Associação entre a menopausa e as medidas de adiposidade e o tamanho do tumor.....	19

Lista de abreviaturas

BIA	Bioimpedância
CC	Circunferência da cintura
CT	Cancro da tiroide
DEXA	Densitometria
EPIC	<i>European Prospective Investigation into Cancer and nutrition</i>
IGF-1	<i>Insulin-like growth factor-1</i>
IMC	Índice de massa corporal
IPOLFG	Instituto Português de Oncologia de Lisboa de Francisco Gentil
MG(%)	Percentagem de Massa Gorda
OR	<i>Odds Ratio</i>
RM	Ressonância magnética
RR	Risco Relativo
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
STAT3	<i>Signaling transducer and activator of transcription-3</i>
TAC	Tomografia axial computadorizada
TNM	<i>Tumor-node-metastasis</i>
TSH	Hormona de estimulação da tiroide

1. Introdução

1.1. Incidência e etiologia do cancro da tiroide

O cancro da tiroide (CT) é o cancro de origem endócrina mais comum, representando a nível mundial cerca de 1,7% de todas as neoplasias malignas. (1,2) O CT é cerca de três vezes mais frequente na mulher do que no homem, sobretudo em mulheres com idades compreendidas entre os 55 e os 64 anos. (1,2) Embora não seja um dos cancros mais prevalentes, a sua incidência tem vindo a aumentar significativamente nas últimas décadas. (3-5) Em Portugal, os últimos dados oficiais publicados pelo Registo Oncológico Nacional referem-se ao ano 2006, no qual foram diagnosticados 1132 novos casos, dos quais 354 na região sul do país. (6)

Embora este aumento da incidência seja mais evidente no caso de tumores de pequenas dimensões, esta tendência crescente verifica-se para todos os tamanhos e estádios da doença, mais frequentemente no tipo histológico papilar, com alterações pouco significativas relativamente aos tumores foliculares, medulares ou anaplásticos. (5,7)

Os mecanismos explicativos para o aumento da incidência permanecem ainda controversos mas estarão relacionados não só com uma maior utilização de métodos de diagnóstico tais como a ecografia cervical, mas também com as alterações ambientais e de estilo de vida. (5) Estão atualmente descritos alguns fatores de risco exógenos aos indivíduos, nomeadamente a) a exposição à radiação ionizante; b) o défice de ingestão de iodo e consequente efeito nos valores da hormona de estimulação da tiroide (TSH); e c) a ingestão de contaminantes alimentares e a exposição a poluentes ambientais, com potencial carcinogénico. Como fatores de risco endógenos conhecem-se: a) a tiroidite autoimune e o seu efeito no aumento da produção de TSH e de citocinas próinflamatórias e de *stress* oxidativo; b) fatores genéticos; e c) a obesidade e a insulino-resistência. (5) Nos Estados Unidos, entre os anos de 2004 e 2008 verificou-se uma incidência três vezes superior nas mulheres *versus* homens. A interação entre as hormonas sexuais femininas e a TSH pode justificar este facto, embora o mecanismo exato seja ainda desconhecido. (2)

Relativamente à mortalidade por cancro da tiroide, esta tem aumentado, ainda que ligeiramente, quando comparada com as taxas de mortalidade por outros tipos de cancro. (5) Entre os anos 2000 e 2007, a taxa de sobrevivência a 5 anos foi de 99.8%

para a doença localizada, de 97% para os tumores regionais e de 57.3% para a doença metastizada. (2)

1.2. Tumores diferenciados da tiroide

Os tumores diferenciados da tiroide representam cerca de 90% de todos os tipos deste cancro e incluem o papilar e o folicular. (8) O tratamento inicial passa pela cirurgia de remoção da glândula (tiroidectomia parcial ou total), com indicação para linfadenectomia quando já existe evidência ou risco elevado de invasão dos gânglios linfáticos. O tratamento com iodo radioativo é indicado após a cirurgia nos doentes com elevado risco de recidiva da doença, ou mortalidade associada. (8) A recorrência ocorre em cerca de 10-15%, sobretudo em doentes com patologia extensa (tumores de grandes dimensões, extensão extra cápsula e metastização nos gânglios linfáticos) e em doentes com variantes histológicas agressivas. (8) As metástases à distância ocorrem em menos de 10% dos casos de tumores diferenciados da tiroide. (8) A sobrevida média associada à doença metastizada refratária varia entre 3 a 6 anos. Em doentes mais jovens com doença bem diferenciada, é comum um crescimento lento do tumor. (8) Os fatores de prognóstico incluem a idade no momento do diagnóstico (maior risco quando superior a 45 anos), o tamanho do tumor (maior risco se superior a 4 cm), a variante histológica (células altas, variante folicular difusa, variante oncocítica), a extensão extratiroideia, a invasão vascular, o envolvimento dos gânglios linfáticos, a multifocalidade, o grau da ressecção cirúrgica e a presença de metástases à distância. (9)

O sistema mais utilizado para classificar os estádios do cancro da tiroide é o *tumor-node-metastasis* (TNM) do *American Joint Committee on Cancer*. (10) A categoria T refere-se ao tumor primário e respetiva dimensão e crescimento em áreas circundantes à tiroide; a categoria N descreve a extensão aos gânglios linfáticos regionais; e a M indica a metastização do cancro para outros órgãos. Uma vez determinadas as três categorias, são combinadas em estádios, expressos em numeração romana, do I ao IV. No caso dos cancros papilares e foliculares, diferenciados, o agrupamento tem também em conta a idade (inferior ou superior a 45 anos). (10)

1.3. Obesidade e cancro da tiroide

A obesidade tem aumentado no mundo ocidental em proporção pandémica. (3,4) A Organização Mundial da Saúde projeta para o ano de 2015, 2.3 biliões de adultos com excesso de peso e mais de 700 milhões com obesidade. (11) A pré-obesidade e a obesidade têm sido relacionadas com várias doenças crónicas como a diabetes *mellitus* tipo 2, dislipidémias, hipertensão arterial, doenças cardiovasculares, doenças músculo-esqueléticas e também com o cancro. (12) Segundo estudos epidemiológicos, clínicos e experimentais publicados pela *International Agency for Research on Cancer*, é evidente a implicação da obesidade no aparecimento do cancro (13) A pré-obesidade e a obesidade contribuem para cerca de 20% de todas as causas de cancro, existindo atualmente evidência para a obesidade enquanto fator promotor do cancro do cólon, rim, mama, endométrio, melanoma maligno e adenocarcinoma do esófago. (13-15) Sabe-se que para além de constituir um fator de risco para o aparecimento da doença, tem sido também associada ao desenvolvimento de tumores com características patológicas mais agressivas e a piores resultados clínicos. (4)

No caso do cancro da tiroide, há referência a um aumento no risco relativo (RR) de 1.33 (homens) e de 1.14 (mulheres) nos indivíduos com pré-obesidade e obesidade, caso apresentem um aumento de 5kg/m^2 no índice de massa corporal (IMC), face a indivíduos com IMC da classe imediatamente anterior (por exemplo, o risco relativo associado a um indivíduo com IMC de 28.0 kg/m^2 quando comparado com um de 23.0 kg/m^2 , ou um de IMC de 32.0 kg/m^2 comparado com um de 27.0 kg/m^2). (14)

1.3.1. Obesidade como fator promotor da doença

Embora com resultados nem sempre consistentes, alguns estudos relacionaram a obesidade com o cancro da tiroide. (4, 16-18) Numa coorte norueguesa com mais de 2 milhões de indivíduos explorou-se a associação entre o IMC e o risco de desenvolver cancro da tiroide e concluiu-se que, para valores de IMC na classe de pré-obesidade e obesidade, o risco era superior em ambos os géneros, quando comparado com os indivíduos em eutrofia. Apenas no caso das mulheres, o risco relativo foi substancialmente superior para valores de IMC a partir de 30.0 (RR=1.27), 35.0 (RR=1.33) e 40.0 kg/m^2 (RR=1.38), quando comparado com mulheres normoponderais. (19) A análise específica por histologia revelou que, no grupo das mulheres com IMC

superior a 30.0 kg/m^2 , o risco relativo de desenvolver cancro folicular foi maior do que o de desenvolver cancro papilar. (19)

A associação entre o IMC e o cancro da tiroide foi igualmente descrita em dois estudos de caso-controlo (20, 21) que demonstraram que indivíduos com IMC de pré-obesidade e obesidade apresentavam maior risco de desenvolver CT. Posteriormente Cléro e colaboradores, tendo por base a população destes dois estudos caso-controlo (perfazendo uma amostra de 554 casos e 776 controlos), avaliaram a relação entre o peso (superfície corporal e IMC) aos 18 anos de idade e no momento do diagnóstico de CT, com o risco de desenvolver a doença. (22) Os autores concluíram que o risco de desenvolver cancro foi maior nos indivíduos cuja área de superfície corporal se apresentasse elevada aos 18 anos de idade. Esta associação foi mais forte do que o indivíduo apresentar IMC ou percentagem de gordura corporal elevados na mesma idade. (22) Ainda nesta investigação, em que o tipo histológico mais prevalente foi o carcinoma papilar (83% dos casos), verificou-se uma associação semelhante entre as medidas antropométricas nos doentes com microcarcinoma e com tumores com dimensão superior a 1 cm. (22)

De forma a estudar a relação entre o IMC e o risco de doença maligna, foi realizada por Mijovic e colaboradores uma análise transversal a 253 doentes com doença nodular da tiroide submetidos a citologia aspirativa, 150 dos quais apresentaram diagnóstico oncológico, na grande maioria cancro papilar. (17) Neste estudo verificou-se um risco aumentado de CT apenas no grupo de mulheres obesas com idade superior a 45 anos, quando comparadas com mulheres da mesma faixa etária, não obesas. (17) No entanto, este estudo documentou também um possível efeito protetor da obesidade em mulheres com menos de 45 anos e em homens de todas as idades. (17)

Também a investigação prospetiva alargada *NIH-AARP Diet and Health Study* estudou a relação entre o IMC, o nível de atividade física e o risco de desenvolver CT. (23) Após o ajustamento para as variáveis idade e género, verificou-se que os indivíduos com IMC indicativo de pré-obesidade e obesidade apresentaram um risco mais elevado de desenvolver cancro da tiroide em 30 e 40%, respetivamente, quando comparados com os indivíduos da classe de eutrofia. Ao relacionar o IMC com o tipo histológico, a associação foi mais significativa entre a presença de $\text{IMC} \geq 25 \text{ Kg/m}^2$ e o desenvolvimento do tumor papilar. (23) Seis meses após a avaliação basal deste estudo de coorte, Kitahara e colaboradores (2012), com base numa amostra desta população dirigiram uma nova avaliação em que incluíram uma outra medida de adiposidade, a

circunferência da cintura (CC). (24) A gordura visceral tem sido associada ao desenvolvimento do cancro e a sua inclusão como medida de estudo, através da CC, tem tornado mais clara a associação entre a carcinogénese e a obesidade, quando comparada com a utilização única do IMC como medida de adiposidade geral. (25) No estudo de Kitahara e colaboradores (24) verificou-se que os indivíduos com valores de circunferência da cintura muito aumentada, superior a 102 cm nos homens e a 88 cm nas mulheres, tinham um risco elevado de desenvolver CT (1.79 e 1.54, respetivamente). Quando comparados com os indivíduos com índice de massa corporal normal e valores de CC dentro da normalidade, os indivíduos obesos e com CC aumentada apresentaram um risco duas vezes superior. (24)

Por último, numa outra coorte alargada no âmbito da *European Investigation into Cancer and nutrition* (EPIC), além de se observar um risco aumentado de desenvolver cancro diferenciado da tiroide em mulheres com pré-obesidade e obesidade avaliados pelo IMC (1.12 e 1.19, respetivamente), verificou-se também um risco significativo de 1.42 em mulheres com rácio cintura-anca elevado, sugerindo o papel da gordura abdominal neste processo. A mesma relação não se verificou no género masculino. (3) Nesta população, os tumores diferenciados da tiroide identificados foram, sobretudo, papilares (a grande maioria) e foliculares. (3)

1.3.2. Mecanismos que associam a obesidade ao cancro da tiroide

Atualmente sabe-se que o tecido adiposo, particularmente o visceral, tem elevada atividade metabólica e segrega substâncias a nível sistémico que alteram a função imunológica, metabólica e endócrina, e promovem resistência à ação da insulina. (25) Este “estado de obesidade” pode tornar-se num ambiente favorável ao desenvolvimento tumoral, pela atividade parácrina e sistémica a que o tecido adiposo está associado. Por um lado, a um nível local, verifica-se a produção de citocinas (designadas de adipocinas), de fatores de crescimento e observa-se um estado de hipoxia. Por outro, verifica-se uma forte influência na regulação tumoral (resposta imunitária, comunicação e crescimento celular, e apoptose). (25)

No caso específico do efeito da obesidade na carcinogénese da tiroide, os potenciais mecanismos explicativos passam pelas alterações da expressão da TSH, as alterações de hormonas como a insulina e os estrogénios, e o efeito das adipocinas. (23, 26)

A TSH é um fator de risco independente no desenvolvimento do cancro da tiroide. (26) Valores elevados, prévios à cirurgia, têm sido implicados na patogénese e

progressão deste cancro, estando associados à incidência de tumores diferenciados, mas também a estádios mais avançados no momento do diagnóstico. (26-28) Por sua vez, a adiposidade parece ter efeito sobre a elevação dos valores desta hormona, influenciando por isso o crescimento e diferenciação das células foliculares. (23, 26) Kitahara e colaboradores (29) estudaram mais de 1600 participantes com função tiroideia normal e verificaram uma associação positiva entre as medidas de adiposidade geral (IMC) e central (circunferência da cintura) e os níveis circulantes de TSH. Nas mulheres, por cada quartil de aumento do IMC e da circunferência da cintura, verificou-se um aumento de 4.0 (p=0.03) e 3.6% (p=0.01), respetivamente, na concentração da hormona, e nos homens 3.8 (p=0.02) e 3.1% (p=0.02), respetivamente. (29) Embora permaneça pouco clara esta associação, é sabido que o ganho de peso corporal promove um aumento dos níveis séricos de TSH e, conseqüentemente, dos níveis das hormonas tiroideias. (29) Poderá estar na base o efeito da leptina, hormona segregada pelo tecido adiposo, estimulando a hormona libertadora de tirotropina, ou diminuindo a resistência à hormona tiroideia. (29) São no entanto necessários mais estudos para esclarecer o papel da TSH na carcinogénese da tiroide. (30)

A obesidade está também associada ao aumento de hormonas circulantes, entre elas destaca-se a insulina, o *insulin-like growth factor-1* (IGF-1), os estrogénios e os androgénios. (31) O aumento da produção de insulina leva a um aumento do IGF-1, que estimula a proliferação celular e suprime a apoptose, facto que tem sido positivamente associado ao cancro da tiroide. (23,26) Os efeitos do IGF-1 no crescimento da tiroide são amplificados pela TSH. (31) Já os estrogénios podem aumentar o risco deste cancro por estimularem a proliferação celular. (31) No caso das mulheres pós-menopáusicas, a relação entre a adiposidade e o risco de cancro da tiroide pode estar relacionada com o aumento da produção de estrogénios endógenos no tecido adiposo ou com uma potenciação da sua ação como promotores da carcinogénese. (23)

O tecido adiposo visceral produz adipocinas, como a adiponectina e a leptina e sabe-se que a insulina pode modular esta produção e interagir com estas moléculas. (25) A adiponectina tem demonstrado ação anti-inflamatória (25, 32) e antitumoral por aumentar a apoptose, inibir a proliferação e a angiogénese. (25) Num estudo caso-controlo, *in vivo* e *in vitro*, a adiponectina foi inversa e independentemente associada ao risco de desenvolver cancro da tiroide, particularmente cancro papilar. (33) Contrariamente às outras adipocinas, os níveis de adiponectina circulante estão diminuídos na obesidade, em situações de insulino-resistência e diabetes tipo 2 e são

inversamente relacionados com a acumulação de gordura visceral. (25, 33) Por sua vez a leptina, além de participar na regulação da ingestão alimentar e do dispêndio energético, tem um papel importante na angiogénese. (34) O efeito desta hormona na estimulação da mitose celular e na inibição da apoptose associa-a ao desenvolvimento do cancro. (12, 26, 34) Inversamente à adiponectina, os seus valores têm sido positivamente correlacionados com o IMC e com a adiposidade corporal. (24, 34, 35) Os indivíduos obesos apresentam valores elevados de leptina circulante, o que promove a expressão do seu recetor nas células tumorais. A expressão da leptina e do seu recetor nos carcinomas papilares da tiroide foi associada à agressividade da doença, nomeadamente em relação à dimensão do tumor e à metastização aos gânglios linfáticos. (36)

Recentemente foi realizada uma análise com base num modelo animal que desenvolveu espontaneamente cancro folicular da tiroide, com o objetivo de avaliar o efeito da obesidade induzida por dieta hiperlipídica na carcinogénese da tiroide. (37) Os resultados desta investigação demonstraram que as células dos tumores da tiroide dos roedores obesos apresentaram uma maior proliferação, resultando no aumento do crescimento tumoral. Os investigadores verificaram também que os valores séricos de leptina encontravam-se significativamente mais aumentados no grupo com cancro sujeito à dieta hiperlipídica. Por sua vez, a elevação dos níveis de leptina foi associada à ativação da via de sinalização do *signaling transducer and activator of transcription-3* (STAT3), fator de transcrição ativado por citocinas e fatores de crescimento, que desempenha um papel crítico na sobrevivência, proliferação e diferenciação celular. Em modelos animais de obesidade induzida pela alimentação, a ativação do STAT3 está relacionada com o aumento do crescimento tumoral, o que se verificou nesta análise. Os roedores com cancro da tiroide e obesos apresentaram uma maior intensidade de cascatas de sinalização do STAT3, demonstrando a sua importância no crescimento e progressão tumoral. Os autores concluíram que as alterações metabólicas induzidas pela obesidade podem estar na origem de tumores da tiroide mais agressivos e que a via de sinalização do STAT3 é um potencial alvo terapêutico na carcinogénese da tiroide exacerbada pela obesidade. (37)

1.3.3. Obesidade e agressividade dos tumores diferenciados da tiroide

A grande maioria dos estudos de caso-controlo procuraram estabelecer a relação entre a obesidade como fator promotor da carcinogénese da tiroide, sendo ainda pouco

conhecida a influência da obesidade na agressividade e recorrência da doença. (38, 39) Da pesquisa resultante sobre esta relação encontram-se poucos estudos disponíveis e os mesmos apresentam resultados pouco conclusivos mas reforçam a ideia de que a obesidade poderá relacionar-se com a agressividade do cancro da tiroide e que esta investigação deve ser continuada, na tentativa de esclarecer uma possível associação e definir alvos mais específicos para a prevenção. (4, 39, 40)

De entre estes estudos, destaca-se a coorte retrospectiva de Paes e colaboradores (2010), que avaliou em 259 doentes com carcinoma diferenciado da tiroide, a relação entre a obesidade (definida pelo IMC) no momento do diagnóstico e a agressividade clínica da doença. (4) Nesta análise não foi obtida qualquer associação entre o IMC e a agressividade do tumor, nem com a recorrência ou persistência de doença. O facto de ter sido apenas considerado o IMC como variável de caracterização da obesidade pode justificar a ausência de associação entre as variáveis, sendo importante a inclusão de outras medidas de adiposidade, como a circunferência da cintura, a percentagem de gordura corporal e as pregas cutâneas. (4)

No estudo de Kim J e colaboradores (2011) foram avaliados retrospectivamente 315 doentes com diagnóstico de carcinoma papilar da tiroide, submetidos a tiroidectomia. (39) O IMC foi correlacionado com a classificação da doença para as variáveis T e N e também com a recorrência da doença, embora não tenha sido identificada qualquer associação significativa para ambas as relações. Os autores concluíram que a agressividade do cancro da tiroide e a possibilidade de recidiva não estão associadas ao peso corporal avaliado pelo IMC. (39)

Por fim, num outro estudo retrospectivo, Kim H e colaboradores (2012) avaliaram 2057 doentes submetidos a tiroidectomia por carcinoma papilar da tiroide e procuraram estabelecer uma relação entre o IMC e as características histopatológicas e o prognóstico. (40) Os doentes com pré-obesidade apresentaram um *odds ratio* (OR) significativamente superior de desenvolver tumores maiores do que 1 cm (OR 1.41, $p=0.002$) e estágio TNM avançado (OR 1.35, $p=0.03$), em comparação com os indivíduos eutróficos. No caso dos doentes obesos, o risco de desenvolver tumor primário com mais de 1 cm e ter invasão extratiroideia microscópica, foi também superior, comparando com os indivíduos de peso saudável (OR 2.17, $p=0.003$ e OR 1.88 e $p=0.02$, respetivamente). Os autores não detetaram associação significativa entre o IMC e a multifocalidade, invasão macroscópica, metástases nos gânglios linfáticos e metastização à distância. (40)

1.4. Avaliação da adiposidade corporal

Embora os estudos populacionais demonstrem a existência de elevada prevalência e incidência de doenças crónicas não transmissíveis nos indivíduos com IMC de pré-obesidade e obesidade (41), é notável a heterogeneidade em relação à suscetibilidade para o desenvolvimento da doença, entre indivíduos com valores semelhantes de IMC. (32) Comparando indivíduos com igual situação de pré-obesidade e obesidade determinada pelo IMC, os que apresentam excesso de adiposidade abdominal, avaliada pela circunferência da cintura, têm risco aumentado de desenvolver diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares, sendo esta relação independente do risco atribuído pelo IMC elevado. (32) A circunferência da cintura é uma medida efetiva da gordura visceral e a sua utilização com o objetivo de avaliar a adiposidade abdominal é superior à avaliação pelo IMC. (32) Através da medição do IMC não é possível distinguir a massa gorda da massa isenta de gordura, e como alguns fatores adversos de risco metabólico, incluindo a resistência à insulina, são mais fortemente associados à adiposidade central/visceral (18), os estudos clínicos devem focar-se na distribuição e tipo de gordura corporal, de forma a obter informação mais precisa sobre a etiologia de algumas doenças, entre elas o cancro da tiroide. (18)

A circunferência da cintura reflete diretamente a gordura abdominal total e os *cut-offs* específicos por género e grupo étnico podem ser usados como valores de referência para predizer o risco de doença metabólica. (25) No caso da população europeia, valores acima de 94 ou de 102 cm para o homem e acima de 80 ou 88 cm para a mulher conferem risco metabólico aumentado ou muito aumentado e estas unidades continuam a ser a referência utilizada quer na avaliação clínica quer na relação com diversas patologias. (32, 42) O rácio cintura-anca tem sido também utilizado em estudos epidemiológicos, no entanto, a CC é um melhor marcador da adiposidade abdominal, apresentando um maior significado de prognóstico e sendo por isso a medição mais indicada num contexto clínico de avaliação da obesidade. (43)

A adiposidade corporal pode ser avaliada com maior precisão através de técnicas como a tomografia axial computadorizada (TAC), a ressonância magnética (RM) e a densitometria (DEXA). (44) Para avaliação de todos os compartimentos corporais, a TAC é o método *goldstandard* e tem sido amplamente utilizado como marcador de avaliação quantitativa da adiposidade subcutânea e visceral. (25, 45) Contudo, a TAC e

RM têm algumas limitações quanto ao seu uso em estudos de investigação devido ao seu custo elevado, a exposição a radiação no caso da TAC e o tempo necessário no caso da RM. (44, 45) A DEXA tem uma boa correlação com a TAC e é considerada um método de referência alternativo na avaliação da composição corporal, permitindo igualmente a avaliação da adiposidade abdominal em visceral e subcutânea (46, 47), embora não esteja sempre disponível para utilização em estudos de investigação. (46)

Um outro método de avaliação da gordura corporal no contexto da prática clínica é a bioimpedância (BIA) elétrica tetrapolar. (46) Avalia a percentagem de massa gorda (%MG) corporal total e tem sido considerada um dos métodos de eleição, por ser fácil de aplicar, rápida, não invasiva, ter uma boa reprodutibilidade e ser menos dispendiosa do que outras técnicas. (46, 47) Além de determinar a gordura corporal, a BIA permite também avaliar outros compartimentos corporais, como a massa isenta de gordura e a componente hídrica. Em alguns estudos, demonstrou sensibilidade e especificidade elevadas na predição da gordura visceral em adultos, quando comparada com a DEXA. (46, 48)

Considerando que o IMC não é um preditor fiável de massa gorda corporal, o seu uso em simultâneo com a BIA e outros métodos de avaliação da adiposidade pode ser muito útil para uma melhor caracterização da obesidade e permitir uma associação mais válida com as características clínico-patológicas dos indivíduos obesos. (46)

2. Objetivos

É objetivo geral deste trabalho estudar a relação entre a obesidade e as características clínico-patológicas de tumores diferenciados da tiroide.

São objetivos específicos:

- ✓ Avaliar a prevalência de doentes com pré-obesidade e obesidade definida pelo IMC;
- ✓ Avaliar a prevalência de doentes com gordura corporal elevada, avaliada através da análise por BIA no que refere à %MG;
- ✓ Avaliar a prevalência de doentes com obesidade do tipo central ou abdominal, determinada pelo valor de CC;
- ✓ Correlacionar o valor da CC com o IMC e a %MG;
- ✓ Relacionar o IMC, a %MG e a CC com as características do CT: tamanho do tumor, multifocalidade, extensão extratiroideia, angioinvasão, metastização ganglionar e variável T da classificação TNM;
- ✓ Avaliar no género feminino, a influência da menopausa nas medidas de adiposidade e de agressividade da doença;
- ✓ Correlacionar o valor da TSH com o IMC, a CC e a %MG.

3. Material e métodos

3.1. População e desenho do estudo

Foram elegíveis para este estudo indivíduos adultos (idade superior a 18 anos) com diagnóstico recente (não superior a seis meses) de cancro diferenciado da tiroide, seguidos na Consulta Externa do Serviço de Endocrinologia do Instituto Português de Oncologia de Lisboa de Francisco Gentil EPE (IPOLFG). Os doentes foram avaliados no dia da primeira consulta médica de endocrinologia, ou no momento antes da cirurgia, quando a mesma foi realizada neste instituto. Foram excluídos do estudo os indivíduos com diagnóstico de adenoma da tiroide, carcinomas medulares e anaplásicos, assim como os que não consentiram a realização da avaliação associada a esta investigação.

A recolha de dados foi iniciada a 22 de janeiro de 2013, após aprovação do estudo pela Comissão de Ética do IPOLFG. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes (Apêndice 1).

Este estudo transversal, observacional e de associação, decorreu entre janeiro e agosto de 2013 e incluiu uma amostra de 116 doentes.

3.2. Variáveis da doença

O diagnóstico, assim como as características da doença (tamanho do tumor, multifocalidade, extensão extratiroideia, angioinvasão e metastização ganglionar) foram obtidos através do relatório da anatomia patológica. A doença foi posteriormente classificada mediante o estadió TNM da *American Cancer Society*. (10) O valor sérico da TSH antes da cirurgia e/ou antes do início da medicação com iodo foi obtido através de relatórios de análises bioquímicas.

3.3. Avaliação antropométrica e análise por bioimpedância

Todos os participantes foram alvo de avaliação antropométrica. O peso corporal foi medido em balança digital SECA® com precisão de 100 gramas e a altura obtida através do bilhete de identidade/cartão de cidadão, ou em estadiómetro. O IMC foi definido pela equação: peso em quilogramas a dividir pela altura em metros ao quadrado (kg/m^2); (43) A circunferência da cintura foi medida no ponto médio entre a crista ilíaca

e a última costela flutuante, no final de uma expiração normal. (47,49) A massa gorda foi determinada através da bioimpedância elétrica tetrapolar *Quadscan 4000*[®]. A análise por BIA não foi efetuada aos indivíduos que referiram ter próteses metálicas e/ou *pacemaker*.

Para definir a obesidade foram considerados os seguintes pontos de referência: a) $IMC \geq 30\text{kg/m}^2$ (41) e b) Massa gorda corporal $\geq 25\%$ nos homens e $\geq 35\%$ nas mulheres. (50) Os indivíduos foram agrupados segundo as classes de IMC. (41) Relativamente à classificação pela medição da CC, a obesidade central ou abdominal foi definida para valores superiores a 94 nos homens e a 80 cm nas mulheres. (42)

3.4. Análise estatística

A análise estatística foi realizada com recurso ao *software* informático *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) for WINDOWS (versão 21). Os resultados foram apresentados para a amostra total (N) em média \pm desvio-padrão, número (e percentagem) de indivíduos relativamente à análise descritiva simples, assim como os valores das correlações e das estatísticas de teste das associações estabelecidas.

As correlações entre variáveis quantitativas medidas em escala métrica, nomeadamente, o IMC, a CC, a %MG, a TSH e o tamanho do tumor, foram obtidas através do *coeficiente de correlação linear de Pearson*. (51)

Para testar a influência da obesidade no *outcome* clínico-patológico do CT procedeu-se inicialmente a análise de regressão logística bivariada. No entanto, a capacidade discriminatória dos modelos de regressão logística não foi a mais adequada nesta análise, prosseguindo-se por isso, a análise estatística pela aplicação do Teste T de *Student* (t) para amostras independentes, para as variáveis quantitativas que cumpriram com os pressupostos da normalidade (teste de *Shapiro-Wilk*), e pelos testes alternativos não paramétricos de *Mann-Whitney* (teste U) e de *Kruskal-Wallis* (teste H; se $k > 2$ grupos), quando esta situação não se verificou. Nas variáveis em que se verificaram os pressupostos da normalidade mas cuja dimensão dos grupos foi bastante discrepante (cociente entre o grupo de maior dimensão e o de menor superior a 1.5), aplicou-se o teste alternativo não paramétrico. Em comparações de grupos em que não se verificou a normalidade mas cuja dimensão foi superior a 30, recorreu-se ao teorema de limite central e aplicou-se o teste t. Para a análise de amostras emparelhadas com distribuição normal, aplicou-se de igual forma o teste t. (51)

As associações foram consideradas estatisticamente significativas ao nível de significância de 5% e valor-p igual ou inferior a 0.05 ($p \leq 0.05$).

4. Resultados

A amostra foi constituída por 116 doentes, 98 do género feminino (84,5%) e 18 do género masculino (15,5%). A média de idades foi de 52 ± 14 anos [19; 82]. O diagnóstico principal foi carcinoma papilar (94,9%), com igual distribuição entre a variante clássica e a folicular (tabela 1). As características clínico-patológicas encontram-se sumariadas na tabela 2.

Tabela 1. Diagnóstico histológico

Diagnóstico	n (%)
Carcinoma papilar, variante clássica	48 (41.4)
Carcinoma papilar, variante folicular	48 (41.4)
Carcinoma papilar, padrão clássico e folicular	13 (11.2)
Carcinoma folicular, variante folicular	5 (4.3)
Carcinoma papilar, padrão trabecular	1 (0.9)
Carcinoma folicular, padrão trabecular	1 (0.9)

Tabela 2. Características clínico-patológicas dos tumores

Característica	n (%)
Tamanho do tumor primário* (cm); Média \pm DP [min; max.]	2.2 \pm 1.6 [0.1; 11.0]
< 1 cm	21 (18.1)
\geq 1 cm	92 (79.3)
Multifocalidade	59 (50.9)
Extensão extratiroideia	29 (25)
Angioinvasão	30 (25.9)
Metastização ganglionar (N _{1a} /N _{1b})	32 (27.6)
Metastização à distância (M ₁)	6 (5.2)
Classificação TNM, variável T	
T ₁	55 (47.4)
T ₂	28 (24.1)
T ₃	28 (24.1)
T ₄	5 (4.3)

Legenda: DP – desvio-padrão; min - mínimo; max. – máximo; * 6 casos sem indicação do tamanho do tumor

O IMC médio foi $28.6 \pm 5.2 \text{ kg/m}^2$ [18.3; 44.0]. A classe de IMC mais prevalente na amostra foi a de pré-obesidade, em 37.1% dos doentes (n=43). Agrupando as classes de obesidade, 37.1% (n=43) apresentavam-se obesos (tabela 3). Relativamente à circunferência da cintura, o valor médio no género masculino foi de $99.4 \pm 12.5 \text{ cm}$ [78.0; 122.5] e no género feminino de $93.1 \pm 13.5 \text{ cm}$ [67.0; 129.5]. Em ambos os géneros a maioria dos doentes apresentou valores de circunferência da cintura muito elevados (tabela 3) e no total da amostra, a CC encontrava-se acima do valor normal em 77.6% da amostra (n=90).

Tabela 3. Características antropométricas da amostra

Característica	n (%)
IMC (kg/m^2); Média \pm DP	28.6 ± 5.2
Classe do IMC	
Magreza	1 (0.9)
Eutrofia	29 (25.0)
Pré-obesidade	43 (37.1)
Obesidade classe 1	29 (25.0)
Obesidade classe 2	11 (9.5)
Obesidade classe 3	3 (2.6)
Circunferência da cintura	
Género feminino*; Média \pm DP	93.1 ± 13.5
Normal (< 80 cm)	20 (20.4)
Elevada ($\geq 80 \text{ cm}$)	14 (14.3)
Muito elevada ($\geq 88 \text{ cm}$)	64 (65.3)
Género masculino**; Média \pm DP	99.4 ± 12.5
Normal (< 94 cm)	6 (33.3)
Elevada ($\geq 94 \text{ cm}$)	3 (16.7)
Muito elevada ($\geq 102 \text{ cm}$)	9 (50)

Legenda: DP – desvio-padrão. * N=98. ** N=18.

Relativamente à análise da composição corporal por bioimpedância elétrica tetrapolar, dos 92 doentes sujeitos à análise, verificou-se que 74.2% (n=69) apresentaram %MG superior ao limite máximo estabelecido para idade e género e que, em média, esta diferença face ao recomendado foi estatisticamente significativa ($t_{77} =$

6.947; $p < 0.001$). Comparativamente com os valores de referência de massa gorda para homem e mulher no geral, praticamente 34% dos doentes ($n=40$) apresentaram obesidade (tabela 4).

Tabela 4. Massa gorda corporal avaliada por BIA

Massa gorda (%)	n (%)
Género feminino*; Média \pm DP	34.8 \pm 7.9
Obesidade ($\geq 35\%$)	38 (38.8)
Género masculino**; Média \pm DP	21.5 \pm 6.6
Obesidade ($\geq 25\%$)	2 (11.1)

Legenda: DP – desvio-padrão. *N=78 **N=14

Correlacionou-se o IMC, a CC e a %MG entre si, para analisar a força da associação entre as diferentes medidas de adiposidade. O IMC apresentou uma correlação positiva forte com a CC ($r = 0.843$; $p < 0.001$) e positiva moderada com a %MG ($r = 0.659$; $p < 0.001$). A %MG correlacionou-se de forma fraca mas significativa com a CC ($r = 0.486$; $p < 0.001$).

De forma a verificar a influência da obesidade na agressividade dos tumores da tiroide, estabeleceu-se a associação entre as medidas de adiposidade, nomeadamente o IMC, a CC e a % de MG e as características clínico-patológicas do CT dos doentes da amostra.

Comparando as classes do IMC, os indivíduos eutróficos, com pré-obesidade ou com obesidade não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre si, relativamente ao tamanho do tumor primário ($H = 2.040$; $p = 0.361$), à multifocalidade ($t_{114} = -0.526$; $p = 0.600$), à extensão extratiroideia ($U = 1069.500$; $p = 0.221$), à angioinvasão ($U = 1176.500$; $p = 0.474$), à metastização ganglionar ($U = 142.500$; $p = 0.605$) e à variável T da classificação TNM ($H = 0.433$; $p = 0.933$).

Relativamente à interpretação dos valores da circunferência da cintura, os indivíduos com CC normal, elevada ou muito elevada não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre si, no que diz respeito ao tamanho do tumor primário ($H = 0.965$; $p = 0.617$), à multifocalidade ($t_{114} = -0.132$; $p = 0.896$), à extensão extratiroideia ($U = 1140.000$; $p = 0.438$), à angioinvasão ($U = 1035.000$; $p = 0.108$), à

metastização ganglionar ($U = 135.500$; $p=0.469$) e à variável T da classificação TNM ($H = 1.765$; $p=0.623$).

Também em relação à gordura corporal, os doentes com %MG elevada, indicativa de obesidade, não apresentaram diferenças estatisticamente significativas quando comparados com os doentes com %MG normal, no que toca ao tamanho do tumor primário ($t_{86} = 0.607$; $p=0.545$), à multifocalidade ($t_{90} = -0.454$; $p=0.651$), à extensão extratiroideia ($U = 825.000$; $p=0.775$), à angioinvasão ($U = 722.000$; $p=0.403$), à metastização ganglionar ($U = 44.500$; $p=0.106$) e à variável T da classificação TNM ($H = 1.860$; $p=0.602$).

A mesma análise foi estabelecida para verificar a influência das medidas de adiposidade na dimensão do tumor relativamente a ser microcarcinoma ($< 1\text{cm}$) ou ser superior a 1cm . Concluiu-se que não existem diferenças estatisticamente significativas nesta característica entre os indivíduos com obesidade *versus* eutróficos ($U = 513.000$; $p=0.212$), nem com circunferência da cintura elevada ou muito elevada *versus* normal ($U = 535.500$; $p=0.304$) e nem entre doentes com %MG elevada *versus* normal ($U = 312.500$; $p=0.159$).

Em análise específica ao género feminino, verificou-se a associação entre a menopausa e as medidas de adiposidade e de agressividade do CT. Em média, as mulheres pós-menopausa apresentaram circunferência da cintura e %MG significativamente superior às mulheres em fase pré-menopausa (tabela 5). Relativamente à influência da menopausa nas características clínico-patológicas do CT não foi identificada associação com o tamanho do tumor (tabela 5). No que diz respeito à multifocalidade ($\chi^2 = 0.954$; $p=0.329$), extensão extratiroideia ($\chi^2 = 3.446$; $p=0.063$) e angioinvasão ($\chi^2 = 0.116$; $p=0.733$), não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas entre mulheres pré e pós menopausa. A única associação observada foi para a variável dimensão do tumor ($< \text{ou} > 1\text{ cm}$) em que se verificou um número estatisticamente superior de mulheres em fase pré-menopausa com tumor maior do que 1 cm ($\chi^2 = 6.099$; $p=0.014$), em comparação com as pós-menopausa.

Tabela 5. Associação entre a menopausa e as medidas de adiposidade e o tamanho do tumor

		N	Média	DP	t	gl	p
Menopausa							
IMC (kg/m ²)	Não	46	28.1	6.0	-1.014	96	0.313
	Sim	52	29.2	4.5			
CC (cm)	Não	46	89.9	14.8	-2.250	96	0.027
	Sim	52	96.0	11.7			
MG (%)	Não	41	32.5	8.4	-2.867	76	0.005
	Sim	37	37.4	6.6			
Tumor (cm)	Não	44	2.4	1.8	1.556	91	0.123
	Sim	49	1.9	1.3			

Legenda: DP – desvio-padrão; t – estatística de teste; gl – graus de liberdade; p – valor-p

O valor sérico da TSH medido antes da cirurgia ou previamente ao início de medicação com iodo foi obtido em 43.1% da amostra (n=50), sendo o valor médio de 2.38 ± 1.81 μ UI/ml [0.02; 7.44]. Destes, 84% (n=42) tinham valor abaixo do limite máximo do intervalo de referência (4.2 μ UI/ml). Efetuou-se a correlação entre o valor da TSH e as medidas de adiposidade, não tendo sido obtidas quaisquer associações significativas para o IMC (r = -0.104; p=0.471), CC (r = 0.089; p=0.540) e %MG (r = -0.096; p=0.539). Ao correlacionar a TSH e o tamanho do tumor, também não se verificou um resultado estatisticamente relevante (r = -0.192; p=0.201).

5. Discussão de resultados

O diagnóstico histológico mais prevalente foi o cancro papilar, em 94.9% dos doentes, resultado esperado, já que este é o tipo de CT diferenciado mais comum, especificamente nas variantes clássica e folicular. (52) O género feminino representa 84.5% desta amostra, traduzindo este valor a tendência desta patologia, ao ser mais prevalente em mulheres do que em homens. (1,2)

Relativamente ao estudo da relação entre a obesidade e as características clínico-patológicas de tumores diferenciados da tiroide, as características da doença que refletem a agressividade da mesma, nomeadamente, o tamanho do tumor, a multifocalidade, a extensão extratiroideia, a angioinvasão, a metastização ganglionar e a metastização à distância não se relacionaram com as medidas de adiposidade corporal (IMC, CC e %MG). Deste modo os nossos resultados não permitem concluir a influência da obesidade na agressividade do cancro diferenciado da tiroide, em indivíduos com doença recentemente diagnosticada. Estes achados são semelhantes aos observados por Paes e colaboradores em 2010 (4), embora de realçar que nesse estudo os autores tenham apenas incluído o IMC como medida de obesidade.

É importante referir que o método de amostragem por conveniência, não aleatorizado, por nós utilizado, impossibilita a representatividade em relação à população e torna difícil a inferência estatística. No entanto, é de referir também que nesta amostra de doentes, embora a grande maioria (79.3%) tenha apresentado tumores com dimensão maior do que 1 cm, a variável T mais prevalente (47.4%) foi a T₁, a invasão ganglionar esteve presente num número significativo mas não elevado (27.6%) de indivíduos e a metastização à distância ocorreu em apenas 5.2% dos doentes, associando as classificações TNM a estadios menos agressivos. (10)

A análise descritiva deste grupo de doentes apresenta-se particularmente interessante ao revelar, segundo o IMC, uma prevalência elevada de 74.2% de indivíduos com excesso de peso (pré-obesidade e obesidade). Se por um lado se verifica um crescente aumento de pré-obesidade e obesidade no mundo ocidental (11), sendo por isso expectável que essa tendência se reflita na nossa amostra, será importante referir que estando a obesidade, segundo vários autores (4, 16-18), intimamente associada à incidência de CT, valores elevados de prevalência de obesidade neste grupo específico de doentes serão previsíveis. Comparando a prevalência de pré-obesidade e

obesidade na amostra deste estudo com os dados da população adulta (dos 18 aos 64 anos) de dois estudos representativos da população nacional (53,54), o valor de pré-obesidade é inferior (32.9% *versus* 39.4% e 46.7%) mas a taxa de obesidade é quase duas vezes superior (35.3% *versus* 14.2% e 19.9%), tendo sido considerados nesta análise apenas os adultos com idade inferior a 65 anos (n=85; resultados não apresentados).

Neste estudo foram consideradas outras medidas de avaliação da obesidade, para além do IMC. Ao incluir a medição da circunferência da cintura e a gordura corporal medida através de BIA, foi possível caracterizar com maior detalhe o tipo de adiposidade destes doentes. Verificou-se, tendo por base a medição da CC, uma prevalência elevada (77.6%) de indivíduos com obesidade do tipo central. Na análise por género, 65.3% das mulheres e 50% dos homens apresentaram CC muito elevada, valores superiores aos observados por Kitahara e colaboradores (24), que relacionaram a CC com o risco de CT. Também em comparação com os dados nacionais (54), a prevalência de adultos não idosos com CC muito elevada foi substancialmente superior na amostra deste estudo (55.3% *versus* 19.3%). Obteve-se também um número bastante significativo (33.9%) de doentes com %MG acima dos limites recomendados. A análise com BIA foi inovadora em relação às medidas utilizadas por outros autores e, ao apresentar uma boa correlação com as técnicas *goldstandard* de avaliação dos compartimentos corporais, como é o caso da DEXA (46,48), permite inferir que a obesidade nesta amostra traduz-se na presença de elevada adiposidade visceral. Os valores médios de %MG no género feminino neste estudo foram semelhantes aos obtidos em dois estudos caso-controlo (34.8% *versus* 36.5 e 35.8%, respetivamente). (20,21)

A correlação positiva forte entre o IMC e a CC vem confirmar que os indivíduos eram efetivamente obesos, já que o IMC por si só não distingue a massa gorda da massa isenta de gordura (18) e a CC é uma medida mais efetiva da gordura visceral. (32) Embora sejam duas medidas interligadas, a CC é independente na previsão do risco metabólico e torna-se particularmente útil em doentes que são categorizados, segundo o IMC, como eutróficos ou pré-obesos. (43)

A prevalência elevada de obesidade medida de diferentes formas neste estudo levanta questões sobre a sua possível influência na mortalidade por CT. Leitzmann e colaboradores (55), numa *coorte* alargada prospetiva entre 1996-2005 examinaram a CC e o IMC em relação às causas específicas de morte, concluindo que a adiposidade

abdominal elevada, medida pela CC, mas não a geral segundo o IMC, estava relacionada com a morte por cancro no geral. Embora não sejam ainda conhecidos dados específicos sobre o risco atribuído à elevada adiposidade abdominal na mortalidade por CT, esta relação poderá ser importante e por isso considerada em estudos futuros.

Em mulheres pós-menopáusicas a obesidade está fortemente associada a níveis elevados de estrogénio circulante, que têm sido implicados na proliferação das células do CT. (23) Nesta amostra, 44.8% das mulheres encontravam-se na menopausa e apresentaram valores de CC e %MG significativamente superiores aos das mulheres em fase pré, revelando ter maiores níveis de adiposidade visceral, o que corresponde às alterações na composição corporal habituais na fase pós menopausa. (56) No entanto, associando às variáveis de agressividade da doença, o único achado significativo foi um maior número de mulheres em fase pré-menopausa com tumor maior do que 1 cm, contrariamente ao que seria esperado. Este facto pode ser justificado por nesta amostra existir uma prevalência elevada (79.3%) de doentes com tumores de dimensão maior do que 1 cm.

Relativamente à influência da obesidade nos valores da TSH, a mesma não se verificou nesta investigação. Além deste dado ter sido apenas conseguido em 43.1% dos doentes, nestes, o valor médio da TSH apresentou-se dentro do intervalo de referência (57) e por outro lado a associação entre a obesidade e a TSH parece ser mais evidente em indivíduos com obesidade mórbida (57), classe de IMC representada nesta amostra apenas em 2.6% dos doentes.

Valores séricos elevados de TSH antes da cirurgia têm sido associados à incidência de tumores diferenciados da tiroide, bem como a estadios mais avançados no momento do diagnóstico (30). Nesta amostra, todos os doentes foram submetidos a cirurgia e foi com base no relatório da anatomia patológica que se obteve a confirmação do diagnóstico, no entanto, o valor da TSH pré cirurgia não se correlacionou com o tamanho do tumor, talvez pelo número baixo de doentes dos quais se obteve os valores da hormona e também porque, em média, os valores séricos apresentaram-se normais, com 84% destes abaixo do limite máximo da normalidade.

Este estudo apresenta algumas limitações, nomeadamente, por ser uma análise transversal numa amostra de conveniência, não permitiu estabelecer uma relação causal entre a obesidade e mais especificamente, a adiposidade visceral, nas características clínico-patológicas dos tumores diferenciados da tiroide. Os estudos em que se verificou

algum tipo de associação foram sobretudo *coortes* retrospectivas em amostras alargadas de doentes. O desenho deste estudo no que diz respeito ao fator tempo também não possibilitou a avaliação do decurso clínico da doença e a obtenção de mais informação relativamente às variáveis N e M da classificação geral dos tumores da tiroide.

No entanto, é de referir o carácter inovador deste trabalho, ao ter sido incluída, além da circunferência da cintura, a avaliação da gordura corporal por método de bioimpedância elétrica tetrapolar, variável pouco referida por outros autores. Também o facto das medições antropométricas terem sido efetuadas pelo investigador com formação avançada nesta área, torna mais fidedigna a avaliação, comparativamente com alguns estudos alargados, em que estas variáveis foram reportadas pelos próprios participantes.

6. Conclusão

O ponto de partida desta investigação pressupunha, de forma intuitiva, uma relação entre a obesidade e a agressividade do cancro diferenciado da tiroide, referida e já investigada por vários autores, embora ainda sem uma resposta efetiva. Esta análise, apesar de não ser conclusiva demonstrou que nesta população de doentes com cancro diferenciado da tiroide a prevalência de obesidade é considerável, não devendo ser desvalorizada e enfatiza a continuação da realização de estudos nesta área, uma vez que é fulcral o conhecimento dos fatores ambientais modificáveis que estão na origem do cancro, bem como de que forma podem influenciá-lo. O impacto da doença oncológica na sociedade e na comunidade científica incitam à investigação, à procura de respostas e de possibilidades de prevenção e terapêutica. E sendo a obesidade um fator de risco já estabelecido para o desenvolvimento do cancro da tiroide, a aposta em medidas de prevenção primária tais como a promoção de um peso corporal saudável, sobretudo em mulheres adultas em fase pré menopausa, revelam-se de enorme interesse no contexto da saúde pública.

7. Referências bibliográficas

1. GLOBOCAN. Estimated cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Disability-adjusted life years (DALYs) Worldwide in 2008 [Internet]. 2008. Available from: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=900>
2. Simard E, Ward E, Siegel R, Jemal A. Cancers with Increasing Incidence Trends in the United States: 1999 through 2008. *CA CANCER J CLIN* 2012;62:118-128.
3. Rinaldi S, Lise M, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault M, Guillas G, Overvad K, et al. Body size and risk of differentiated thyroid carcinomas: Findings from the EPIC study. *Int. J. Cancer*. 2012;131:E1004-E1014.
4. Paes J, Hua K, Nagy R, Kloos R, Jarjoura D, Ringel M. The Relationship between Body Mass Index and Thyroid Cancer Pathology Features and Outcomes: A Clinicopathological Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(9):4244-4250.
5. Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, Squatrito S, Vigneri R. Worldwide Increasing Incidence of Thyroid Cancer: Update on Epidemiology and Risk Factors. *Journal of Cancer Epidemiology* volume 2013.doi:10.1155/2013/965212.
6. Registo Oncológico Nacional 2006. Instituto Português de Oncologia de Lisboa de Francisco Gentil – EPE. Lisboa, 2012.
7. Enewold L, Zhu K, Ron E, Marrogil A, Stojadinovic A, Peoples G, Devesa S. Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980–2005. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009; 18(3):784–791.

8. Schlumberger M and Sherman S. Approach to the patient with advanced differentiated thyroid cancer. *European Journal of Endocrinology* 2012;166:5–11.
9. Venkat R and Guerrero M. Recent Advances in the Surgical Treatment of Differentiated Thyroid Cancer: A Comprehensive Review. *Scientific World Journal* volume 2013; Article ID 425136, 7 pages.
10. Thyroid Cancer: early detection, diagnosis and staging topics [Internet]. American Cancer Society 2011. Available from: <http://www.cancer.org/cancer/thyroidcancer/detailedguide/thyroid-cancer-staging>.
11. World Health Organization. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health [Internet]. WHO; 2012. Available from: http://www.who.int/nmh/publications/fact_sheet_diet_en.pdf.
12. Irigaray P, Newby J, Lacomme S, Belpomme D. Overweight/obesity and cancer genesis: more than a biological link. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2007;61:665-678.
13. Vainio H, Kaaks R, Bianchini F. Weight control and physical activity in cancer prevention: international evaluation of the evidence. *Eur J Cancer Prev*. 2002;11(2):S94-100.
14. Wolin K, Carson K, Colditz G. Obesity and Cancer. *The Oncologist*. 2010;15:556-565.
15. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective [Internet]. Washington DC: AICR; 2007. ISBN 978-0-9722522-2-5. Available from: <http://discovery.ucl.ac.uk/4841/1/4841.pdf>
16. Kim J, Jung E, Park S, Jeong S, Jeong C, Ju Y. Body size and thyroid nodules in healthy Korean population. *J Korean Surg Soc*. 2012;82:13-17.

17. Mijovic T, How J, Pakdaman M, Rochon L, Gologan O, Hier M, et al. Body Mass Index in the Evaluation of Thyroid Cancer Risk. *THYROID*. 2009;19(5):467-472.
18. Kitahara C, Platz E, Freeman L, Hsing A, Linet M, Park Y, et al. Obesity and thyroid cancer risk among U.S. men and women: a pooled analysis of 5 prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(3):464-472.
19. Engeland A, Tretli S, Akslen LA, Bjorge T. Body size and thyroid cancer in two million Norwegian men and women. *British Journal of Cancer* 2006;95:366-370.
20. Guignard R, Truong T, Rougier Y, Baron-Dubourdieu D, Guenel P. Alcohol drinking, tobacco smoking and anthropometric characteristics as risk factors for thyroid cancer: a countrywide case-control study in New Caledonia. *Am J Epidemiol* 2007;166:1140-1149.
21. Brindel P, Doyon F, Rachedi F, Boissin JL, Sebbag J, Shan L, et al. Anthropometric factors in differentiated thyroid cancer in French Polynesia: a case-control study. *Cancer Causes Control* 2009;20:581-590.
22. Cléro E, Leux C, Brindel P, Truong T, Anger A, Teinturier C, et al. Pooled Analysis of Two Case-Control Studies in New Caledonia and French Polynesia of Body Mass Index and Differentiated Thyroid Cancer: The Importance of Body Surface Area. *Thyroid* 2010;20(11):1285-1293.
23. Leitzmann M, Brenner A, Moore S, Koebnick C, Park Y, Hollenbeck A, et al. Prospective study of body mass index, physical activity, and thyroid cancer. *Int J Cancer*. 2010;126(12):2947-2956.
24. Kitahara C, Platz E, Park Y, Hollenbeck A, Schatzkin A, González A. Body fat distribution, weight change during adulthood, and thyroid cancer risk in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Int. J. Cancer*. 2012;130:1411-1419.

25. Donohoe C, Doyle S and Reynolds J. Visceral adiposity, insulin resistance and cancer risk. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2011;3:12.
26. Shih S, Chiu W, Chang T, Tseng C. Diabetes and Thyroid Cancer Risk: Literature Review. *Experimental Diabetes Research* volume 2012.doi:10.1155/2012/578285.
27. Fiore E, Rago T, Provenzale M, Scutari M, Ugolini C, Basolo F, et al. Lower levels of TSH are associated with a lower risk of papillary thyroid cancer in patients with thyroid nodular disease: thyroid autonomy may play a protective role. *Endocrine-Related Cancer* 2009;16:1251-1260.
28. Haymart M, Repplinger D, Levenson G, Elson D, Sippel R, Jaume C, et al. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008;93:809-814.
29. Kitahara C, Platz E, Ladenson P, Mondul A, Menke A, González A. Body Fatness and Markers of Thyroid Function among U.S. Men and Women. *PLoS ONE* 2012;7(4):e34979.
30. Boelaert K. The association between serum TSH concentration and thyroid cancer. *Endocrine-Related Cancer* 2009;16:1065-1072.
31. Kabat G, Kim M, Thomson C, Luo J, Wactawski-Wende J, Rohan T. Anthropometric factors and physical activity and risk of thyroid cancer in postmenopausal women. *Cancer Causes Control* 2012;23:421-430.
32. Alberti K, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic Medicine* 2006;23:469-480.
33. Mitsiades N, Pazaitou-Panayiotou K, Aronis K, Moon H, Chamberland J, Liu X, et al. Circulating Adiponectin is inversely associated with risk of Thyroid

- Cancer: *in vivo* and *in vitro* Studies. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(12):E2023-E2028.
34. Hedayati M, Yaghmaei P, Pooyamanesh Z, Yeganeh M, Rad L. Leptin: A Correlated Peptide to Papillary Thyroid Carcinoma? Journal of Thyroid Research volume 2011.doi:10.4061/2011/832163.
35. Giovanni De Pergola and Franco Silvestris. Review Article - Obesity as a Major Risk Factor for Cancer. Journal of Obesity 2013; Article ID 291546, 11 pages.
36. Cheng S, Chi C, Tzen C, Yang T, Lee J, Liu T, et al. Clinicopathological significance of leptin and leptin receptor expressions in papillary thyroid carcinoma. Surgery 2010;147(6):847-853.
37. Kim W, Park J, Willingham M, Cheng S. Diet-Induced Obesity Increases Tumor Growth and Promotes Anaplastic Change in Thyroid Cancer in a Mouse Model. Endocrinology 2013;154(8):2936-2947.
38. Kim M, Kim S, Huh J, Lee B, Lee J, Jeon Y, et al. Neck circumference correlates with tumor size and lateral lymph node metastasis in men with small papillary thyroid carcinoma. Korean J Intern Med 2013;28:62-71.
39. Kim J, Jung E, Jeong S, Jeong C, Ju Y, Lee Y, et al. The indices of body size and aggressiveness of papillary thyroid carcinoma. J Korean Surg Soc 2011;80:241-244.
40. Kim HJ, Kim NK, Choi JH, et al. Associations between body mass index and clinico-pathological characteristics of papillary thyroid cancer. Clinical Endocrinology. 2013;78:134-140.
41. Preventing and Managing the Global Epidemic of Obesity. Report of the World Health Organization Consultation of Obesity. WHO, Geneva, June 1997.
42. Alberti K, Eckel R, Grundy S, Zimmet P, Cleeman J, Donato K, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the

- International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Health Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-1645.
43. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults – The Evidence Report. NHLBI Obesity Education Initiative Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. National Institutes of Health 1998; NIH Publication No. 98-4083.
44. Micklesfield L, Goedecke J, Punyanitya M, Wilson K, Kelly T. Dual-Energy X-Ray Performs as Well as Clinical Computed Tomography for the Measurement of Visceral Fat. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20(5):1109–1114.
45. Direk K, Cecelja M, Astle W, Chowienczyk P, Spector T, Falchi M, et al. The relationship between DXA-based and anthropometric measures of visceral fat and morbidity in women. *BMC Cardiovascular Disorders* 2013;13:25.
46. Donini L, Poggiogalle E, del Balzo V, Lubrano C, Faliva M, Opizzi A, et al. Clinical Study: How to Estimate Fat Mass in Overweight and Obese Subjects. *International Journal of Endocrinology* Volume 2013, Article ID 285680, 9 pages.
47. Liu P, Ma F, Lou H, Liu Y. The utility of fat mass index vs. body mass index and percentage of body fat in the screening of metabolic syndrome. *BMC Public Health* 2013;13:629.
48. Eickemberg M, Oliveira C, Roriz A, Fontes G, Mello A, Sampaio L, et al. Bioimpedância elétrica e gordura visceral: uma comparação com a tomografia computadorizada em adultos e idosos. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2013;57(1):27-32.
49. World Health Organization. Waist Circumference and Waist–Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation Geneva, 8–11 December 2008.

50. Heo M, Faith M, Pietrobelli A, Heymsfiel S. Percentage of body fat cutoffs by sex, age, and race-ethnicity in the US adult population from NHANES 1999–2004. *Am J Clin Nutr* 2012;95:594–602.
51. Pestana MH e Gageiro JN. *Análise de dados para Ciências Sociais – a complementaridade do SPSS*. 4ª Edição, Lisboa: Editora Sílabo; 2005.
52. Agate L, Lorusso L, Elisei R. New and old knowledge on differentiated thyroid cancer epidemiology and risk factors. *J Endocrinol Invest*. 2012;35(6):3-9.
53. Carmo I, Dos Santos O, Camolas J, Vieira J, Carreira M, Medina L, et al. Overweight and obesity in Portugal: national prevalence in 2003-2005. *Obes Rev*. 2008;9(1):11-9.
54. Sardinha L, Santos D, Silva A, Coelho-e-Silva M, Raimundo A, Moreira H, et al. Prevalence of Overweight, Obesity, and Abdominal Obesity in a Representative Sample of Portuguese Adults. *PLOS ONE* 2012;7(10):e47883.
55. Leitzmann M, Moorel S, Koster A, Harris T, Park Y, Hollenbeck A, Schatzkin A. Waist Circumference as Compared with Body-Mass Index in Predicting Mortality from Specific Causes. *PLOS ONE* 2011;6(4):e18582.
56. Conceição M, Bonganha V, Vechin F, Berton R, Lixandrão M, Nogueira F, et al. Sixteen weeks of resistance training can decrease the risk of metabolic syndrome in healthy postmenopausal women. *Clinical Interventions in Aging* 2013;8:1221–1228.
57. Moura Souza A, Sichieri R. Association between serum TSH concentration within the normal range and adiposity. *European Journal of Endocrinology* 2011;165:11-15.

8. Apêndices

8.1. Consentimento informado, livre e esclarecido

1) Carta de explicação do estudo ao participante

Título da investigação: “Obesidade e cancro diferenciado da tiroide”

Investigador responsável: Diana Pereira Alexandre

Dietista da Unidade de Nutrição e Dietética do IPOL Francisco Gentil EPE

Contacto telefónico: 964308284 / 917878886

Contacto de correio eletrónico: dianapalexandre@gmail.com

Estudos científicos têm demonstrado que a obesidade pode constituir um fator de risco para o aparecimento de cancro da tiroide. Para além disso, tem sido também associada ao desenvolvimento de tumores com características mais agressivas (por exemplo, tumores de maiores dimensões). O Índice de Massa Corporal (IMC) é uma das medidas mais frequentemente utilizada para caracterizar a obesidade e é a mais utilizada nestes estudos. No entanto, alguns autores sugerem a utilização de outras medidas de adiposidade corporal como o perímetro da cintura e a percentagem de massa gorda para uma melhor caracterização da obesidade. Sendo o cancro da tiroide um dos que menos fatores de risco modificáveis apresenta, é importante identificar a relação entre a obesidade e a doença, permitindo desta forma atuar sobre este fator.

Neste sentido, é objetivo desta investigação relacionar a obesidade com o tipo de tumor da tiroide, nos utentes com diagnóstico confirmado e seguidos neste instituto.

De salvaguardar que nenhuma das medições a realizar é invasiva e todos os dados recolhidos durante o estudo serão tratados e analisados de modo confidencial. A escolha de participar ou não no estudo é voluntária. Caso decida não participar no estudo continuará a receber todo o apoio médico a que tem direito, no Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil, E.P.E.

Se surgir qualquer dúvida ou necessitar de um esclarecimento adicional contacte a investigadora deste estudo, através do número ou correio eletrónico acima indicado.

8.2. Termo de consentimento informado, livre e esclarecido

Título da investigação: “Obesidade e cancro diferenciado da tiroide”

Investigador responsável: Diana Pereira Alexandre

Dietista da Unidade de Nutrição e Dietética do IPOL Francisco Gentil EPE

Reconheço que os procedimentos de investigação descritos na carta anexa me foram explicados e que me responderam de forma satisfatória a todas as minhas questões. Compreendo que tenho o direito de colocar questões acerca do estudo e métodos utilizados em qualquer fase do seu desenvolvimento. Foi-me assegurado que os dados que irão ser recolhidos serão guardados de forma confidencial e que nenhuma informação será publicada ou comunicada, incluindo a minha identidade. Compreendo que sou livre de abandonar o estudo a qualquer momento. Compreendo também que o abandono do estudo não terá quaisquer implicações nos cuidados de saúde a que tenho direito nesta instituição.

Pelo presente documento, eu assino que aceito participar plenamente neste estudo.

Nome do participante: _____

Assinatura do participante: _____

Assinatura do investigador: _____

Data: ____/____/____

Caso n.º: ____